

1 Úvod

Waldenströмова makroglobulinemie (morbus Waldenström – MW) je choroba, která je řazena do skupiny nemocí zvané *monoklonální gamapatie*, jejichž hlavním definujícím znakem je monoklonální imunoglobulin (1–3). MW je definována morfologickou přítomností lymfoplazmocytárního lymfomu v kostní dřeni (případně i extramedulárně) a biochemickým nálezem monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM). MW vzniká z *monoklonální gamapatie nejistého významu* typu IgM (*monoclonal gammopathy of undetermined significance = MGUS-IgM*) postupnou transformací, podobně jako mnohočetný myelom vzniká transformací z MGUS typu IgG či IgA anebo z MGUS lehkých řetězců (1–3).

U pacientů s MGUS-IgM byly prokázány dva rizikové faktory pro transformaci do MW: abnormální poměr volných lehkých řetězců (free light chain – FLC) a koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM) > 15 g/l. Tyto faktory byly asociovány s 55 % progresí po 20 letech. V případě jednoho rizikového faktoru to bylo 41 %, zatímco u pacientů bez těchto rizikových faktorů jen 19 % (4).

Názory na počty transformací MGUS do symptomatické formy MW se liší, jedna z posledních prací uvádí, že po 10 letech bylo 38 % transformací z MGUS-IgM do symptomatické formy MW (5). Tyto studie jsou argumentem, proč by osoby s MGUS měly být sledovány s cílem včas odhalit transformaci do symptomatické krevní nemoci, vyžadující léčbu (6, 7).

Dle morfologické klasifikace patří MW do skupiny chorob nazvané *low grade lymfoproliferace* neboli též *nízce agresivní lymfoproliferace*, podobně jako chronická B-lymfatická leukemie či folikulární lymfom, ale MW je podstatně vzácnější než tyto dvě jmenované nemoci. Proto často registrační studie nových léčiv MW opomíjejí, a tak lze na MW pohlížet jako na chorobu – sirotka (*orphan disease*), o kterou registrační studie nových léků nejeví zájem. A pacienti s MW právem mohou mít pocit, že jsou diskriminováni, když potenciálně účinné léky jsou testovány a registrovány pro pacienty s chorobami sice ze stejné skupiny, ale s vyšší incidencí.

2 Epidemiologická data

Incidence MW byla v USA stanovena na 4,1 na 1 milion obyvatel u bělošské populace, u černochů je méně častá – 1,8 na 1 milion obyvatel (8). Pokud údaje o incidenci u bělošské populace v USA přeneseme do ČR, tak by to bylo ročně 40 nově diagnostikovaných pacientů. Uvedený počet odpovídá naší zkušenosti, že poměr pacientů s mnohočetným myelomem (MM) k počtu pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií (MW) je kolem 10 : 1.

Medián přežití pacientů s MW souvisí s věkem, pacienti mladší 70 let mají medián přežití přes 10 let, pacienti ve věku 70–79 let mají medián přežití kolem 7 let (9). Tabulka 6.1 ilustruje vliv věku, v němž byla stanovena diagnóza na prognózu a také počet úmrtí z jiných příčin v různých věkových kategoriích, to stejné ilustrují Grafy 6.1 A–D.

3 Příznaky nemoci

3.1 Anémie chronických chorob a systémová zánětlivá reakce organismu vyvolaná Waldenströmovou makroglobulinemií

Svou morfologickou podstatou, lymfoplazmocytárním lymfomem, patří tato nemoc do skupiny nízce agresivních CD20pozitivních B-lymfoproliferací a sdílí s nimi i příznaky uve-

dené v levém sloupci tabulky 6.2. Choroba pravidelně infiltruje kostní dřeň, ale může také postihnout uzliny případně způsobit hepato/splenomegalii a jen výjimečně infiltruje plíce (10), mozek (11) či jiné parenchymatózní orgány (12). Expanze lymfoplazmocytárního lymfomu v kostní dřeni vede k cytopenii a produkci cytokinů patologickými buňkami k B-symptomům neboli k systémové zánětlivé reakci organismu. Takže nemoc je často diagnostikována v rámci hledání příčiny febrilií či subfebrilií nejasného původu (fever of unknown origin – FUO) dle publikovaných guidelines pro diagnostiku FUO.

3.2 Příznaky nemoci vyvolané fyzikálními a autoimunitními vlastnostmi monoklonálního imunoglobulinu

Tvorba M-IgM však této lymfoproliferaci přidává další rozměry. Díky tvorbě M-IgM jsou projevy této nemoci podstatně pestřejší, než je tomu u ostatních chorob ze skupiny low grade lymfomů. Některé příznaky vyvolané monoklonálním imunoglobulinem lze odvodit od jeho fyzikálních vlastností (kryoglobulinemie, hyperviskozita). V důsledku hyperviskozity dochází ke krvácení z nosu a z dásní. Retinální krvácení pak může být příčinou poruchy zraku, ale i mozkové funkce mohou být postiženy hyperviskozitou.

Další příznaky nemoci mohou být způsobeny imunologickou vazbou M-IgM na tělu vlastní antigeny. V těchto případech MW způ-

Tab. 6.1 Přežití pacientů v závislosti na věku, v němž byla stanovena diagnóza a zahájena léčba (9) Celá analyzovaná kohorta měla medián sledování 7 let, medián celkového přežití (OS) celé kohorty byl 7 let a pětileté a desetileté přežití bylo 62 % a 39 % viz graf 6.1A.

V podskupině s datem stanovení diagnózy v letech 1991–2000 byl medián sledování 13 let, medián celkového přežití v této podskupině byl 6 let.

Pro podskupinu s datem stanovení diagnózy v letech 2001–2010 byl medián sledování 5 let a medián OS byl stanoven na 8,2 roku, viz graf 6.1B

Délka života od stanovení diagnózy byla v obou podskupinách zásadně ovlivněna věkem, v němž byla stanovena diagnóza a zahájena léčba, jak ilustrují data tabulky 6.1 a grafy 6.1C a 6.1D. Tato analýza mimo jiné potvrdila prodloužení OS vlivem nových v posledních letech dostupných léků. Zásadní vliv věku stanovení diagnózy na prognózu MW zde uvádíme proto, aby mladší pacienti nebyli stresováni údajem OS platným pro celou skupinu pacientů, neboť tato podskupina má podstatně příznivější prognózu

Statistické charakteristiky souboru	Věková kategorie pacientů při stanovení diagnózy (roky)				
	20–49	50–59	60–69	70–79	80+
Medián přežití pacientů, u nichž byla dg MW stanovena v letech 1991–2000	nedosažen	12	7	5	3
Medián přežití pacientů, u nichž byla dg MW stanovena v letech 2001–2010	nedosažen	13	10	6	4
Počet úmrtí na MW v průběhu 5 let od stanovení diagnózy	6 %	6 %	10 %	11 %	16 %
Počet úmrtí z jiné příčiny než MW v průběhu 5 let od stanovení diagnózy	11 %	13 %	17 %	33 %	48 %

MW – morbus Waldenström